

FACHINFORMATION
(ZUSAMMENFASSUNG DER PRODUKTEIGENSCHAFTEN/SPC)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bicalutamid medac 150 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Tablette enthält 150 mg Bicalutamid.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiß, runde, bikonvexe Filmtablette.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Bicalutamid medac 150 mg ist angezeigt entweder als alleinige Therapie oder adjuvant zu radikaler Prostatektomie oder Strahlentherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom und hohem Progressionsrisiko (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Erwachsene Männer sowie ältere Patienten: Die Dosierung beträgt 1-mal täglich eine 150 mg Tablette, oral einzunehmen.

Bicalutamid medac 150 mg sollte ohne Unterbrechung mindestens 2 Jahre oder bis zum Auftreten einer Progression der Erkrankung eingenommen werden.

Nierenfunktionsstörungen:

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Leberfunktionsstörungen:

Bei Patienten mit leichten Leberfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit mittelschweren bis schweren Leberfunktionsstörungen kann eine erhöhte Kumulation auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

Bicalutamid medac 150 mg ist bei Frauen und Kindern kontraindiziert.
Bicalutamid medac 150 mg darf nicht angewendet werden bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der sonstigen Bestandteile.
Terfenadin, Astemizol oder Cisaprid dürfen nicht zusammen mit Bicalutamid eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bicalutamid wird extensiv in der Leber metabolisiert. Bisherige Untersuchungen legen nahe, dass die Elimination bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen langsamer ist und dies zu einer Kumulation von Bicalutamid führen kann. Daher sollte Bicalutamid medac 150 mg bei Patienten mit mittelschweren bis schweren Leberfunktionsstörungen mit Vorsicht angewendet werden.

Wegen möglicher Leberveränderungen und Leberversagen sollten regelmäßige Leberfunktionstests in Erwägung gezogen werden. Die Mehrheit der Fälle ist in den ersten 6 Monaten der Behandlung mit Bicalutamid zu erwarten.

Schwere Leberfunktionsstörungen und Leberversagen wurden bei der Behandlung mit Bicalutamid medac 150 mg selten beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Wenn schwere Leberfunktionsstörungen auftreten, sollte die Behandlung mit Bicalutamid medac 150 mg abgebrochen werden.

Bei Patienten mit einer objektiven Progression der Erkrankung und einem erhöhten PSA-Wert sollte ein Abbruch der Bicalutamid-Therapie in Betracht gezogen werden.

Bicalutamid hemmt die Aktivität des Cytochrom-P-450-Systems (CYP 3A4); daher ist bei der gleichzeitigen Verabreichung von Arzneimitteln, die überwiegend durch CYP 3A4 metabolisiert werden, Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Bicalutamid medac 150 mg nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In-vitro-Untersuchungen haben gezeigt, dass R-Bicalutamid die Aktivität des CYP 3A4 hemmt sowie in geringerem Ausmaß auch die Aktivität von CYP 2C9, 2C19 und 2D6.

Obwohl klinische Studien mit Phenazon als Marker für die Cytochrom-P-450 (CYP)-Aktivität keine Hinweise auf mögliche Wechselwirkungen mit Bicalutamid ergaben, erhöhte sich die Fläche unter der Plasmaspiegel-Zeit-Kurve (AUC) von Midazolam um bis zu 80 % nach gleichzeitiger Verabreichung von Bicalutamid über 28 Tage. Ein derartiger Anstieg könnte für Arzneimittel mit einer geringen therapeutischen Breite relevant sein. Daher ist die gleichzeitige Anwendung von Bicalutamid zusammen mit Terfenadin, Astemizol und Cisaprid kontraindiziert, und bei der gleichzeitigen Verabreichung von

Bicalutamid und Wirkstoffen wie Ciclosporin und Calciumantagonisten ist Vorsicht geboten.

Eine Reduzierung der Dosis dieser Arzneimittel kann erforderlich sein, insbesondere bei Anzeichen für verstärkte oder unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Bei der Gabe von Ciclosporin wird eine sorgfältige Überwachung der Plasmakonzentrationen und des Krankheitsbildes nach Beginn und Beendigung der Behandlung mit Bicalutamid empfohlen.

Bicalutamid sollte bei Patienten, die mit Arzneimitteln behandelt werden, die die Oxidationsprozesse in der Leber hemmen, wie z. B. Cimetidin und Ketoconazol, mit besonderer Vorsicht angewendet werden. Theoretisch könnte dies die Plasmakonzentration von Bicalutamid erhöhen und zu vermehrten Nebenwirkungen führen.

In-vitro-Untersuchungen haben gezeigt, dass Bicalutamid Warfarin, ein blutgerinnungshemmendes Arzneimittel vom Cumarintyp, aus seiner Eiweißbindung verdrängen kann. Es wird daher empfohlen, die Prothrombinzeit bei Patienten, die gleichzeitig blutgerinnungshemmende Arzneimittel vom Cumarintyp erhalten, engmaschig zu überwachen, wenn die Behandlung mit Bicalutamid medac 150 mg begonnen wird.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Bicalutamid ist bei Frauen kontraindiziert und darf nicht an Schwangere oder stillende Mütter verabreicht werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Während der Behandlung mit Bicalutamid medac 150 mg wurden keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beobachtet.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig (= 1/10), häufig (= 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (= 1/1 000 bis < 1/100), selten (= 1/10 000 bis < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Die pharmakologische Wirkung von Bicalutamid kann verschiedene unerwünschte Wirkungen hervorrufen. Dies beinhaltet die folgenden:

Funktionsstörungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sehr häufig: Spannungsgefühl der Brust, Gynäkomastie
Der Großteil der Patienten, die Bicalutamid medac 150 mg als Monotherapie erhalten, entwickelt eine Gynäkomastie und/oder bekommt Brustschmerzen. In Studien wurden diese Symptome bei bis zu 5 % der Patienten als schwerwiegend erachtet. Die Gynäkomastie wird sich unter Umständen nach Abbruch der Therapie spontan nicht zurückbilden, insbesondere nach längerer Behandlung.

Häufig: Impotenz

Allgemeine Störungen

Sehr häufig: Asthenie

Häufig: Hitzewallungen, Pruritus

Störungen des Nervensystems

Häufig: verminderte Libido

Gelegentlich: Depression

Störungen des Gastrointestinaltraktes

Häufig: Übelkeit

Gelegentlich: Bauchschmerzen, Dyspepsie

Störungen der Leber und Galle

Häufig: Änderungen der Leberfunktion (erhöhte Transaminasen, Cholestase und Gelbsucht), die selten schwerwiegend waren. Diese Änderungen waren häufig vorübergehend und verschwanden oder besserten sich bei fortgesetzter Behandlung bzw. nach Absetzen der Therapie.

Selten: Leberversagen bei Patienten, die mit Bicalutamid behandelt wurden, trat selten auf, ein kausaler Zusammenhang konnte nicht sicher hergestellt werden. Eine regelmäßige Kontrolle der Leberwerte sollte daher in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Störungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Alopezie, Nachwachsen von Haaren, trockene Haut

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Gewichtszunahme

Störungen des Immunsystems

Gelegentlich: Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich angioneurotisches Ödem und Urtikaria

Störungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: interstitielle Lungenerkrankung

Funktionsstörungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Hämaturie

4.9 Überdosierung

Es gibt keine Erfahrungen mit Überdosierung beim Menschen. Es existiert kein spezifisches Antidot. Eine Überdosierung sollte daher symptomatisch behandelt werden. Da Bicalutamid in hohem Maße an Proteine gebunden ist und nicht unverändert mit dem Urin ausgeschieden wird, ist eine Dialyse nicht zweckmäßig. Es empfehlen sich allgemeine unterstützende

Maßnahmen, einschließlich einer engmaschigen Überwachung der Vitalfunktionen des Patienten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Antiandrogen, ATC Code L02 B B03

Bicalutamid ist ein nichtsteroidales Antiandrogen ohne andere endokrine Aktivität. Es bindet an den normalen („wild type“) Androgenrezeptor, ohne die Genexpression zu aktivieren und blockiert so die Androgenwirkung. Die Rückbildung von Prostatatumoren ist eine Folge dieser Hemmung. Klinisch kann das Absetzen von Bicalutamid bei einem Teil der Patienten zu einem Antiandrogen-Entzugssyndrom führen.

Bicalutamid medac 150 mg wurde untersucht bei Patienten mit lokalisiertem (T1-T2, N0 oder NX, M0) oder lokal fortgeschrittenem (T3-T4, alle N, M0; T1-T2, N+, M0) nicht metastasiertem Prostatakrebs in einer kombinierten Analyse von 3 Placebo-kontrollierten, doppelblinden Studien an 8113 Patienten, in denen Bicalutamid medac als unmittelbare Hormontherapie oder adjuvant zu radikaler Prostatektomie oder Strahlentherapie (vor allem externe Strahlentherapie) verabreicht wurde. Bei einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 7,4 Jahren trat bei 27,4 % und 30,7 % aller mit Bicalutamid medac bzw. mit Placebo behandelten Patienten eine objektive Progression der Erkrankung auf.

Eine Verminderung des Risikos einer objektiven Progression der Erkrankung wurde bei den meisten Patientengruppen beobachtet, jedoch war diese bei den Patientengruppen mit dem höchsten Progressionsrisiko am deutlichsten. Deshalb könnte der behandelnde Arzt entscheiden, dass für einen Patienten mit geringem Progressionsrisiko, insbesondere in der adjuvanten Situation nach einer radikalen Prostatektomie, ein Aufschieben der hormonalen Therapie bis zum Auftreten von Anzeichen einer Krankheitsprogression die optimale Behandlungsstrategie ist.

Bei einer Mortalität von 22,9 % (HR=0,99; 95 % CI 0,91 bis 1,09) wurde nach einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 7,4 Jahren kein Unterschied hinsichtlich Gesamtüberleben beobachtet. Dennoch waren in exploratorischen Subgruppen-Analysen einige Tendenzen ersichtlich.

Die Daten hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens bei Patienten mit lokal fortgeschrittener Erkrankung sind in den folgenden Tabellen zusammengefasst:

Tabelle 1 Progressionsfreies Überleben bei lokal fortgeschrittener Erkrankung nach Therapie-Subgruppen

Analyse-Population	Ereignisse (%) bei BICALUTAMID MEDAC-Patienten	Ereignisse (%) bei Placebo-Patienten	Hazard ratio (95 % CI)
Watchful Waiting (Beobachtendes Abwarten)	193/335 (57,6)	222/322 (68,9)	0,60 (0,49 bis 0,73)
Strahlentherapie	66/161 (41,0)	86/144 (59,7)	0,56 (0,40 bis 0,78)
Radikale Prostatektomie	179/870 (20,6)	213/849 (25,1)	0,75 (0,61 bis 0,91)

Tabelle 2 Gesamtüberleben bei lokal fortgeschrittener Erkrankung nach Therapie-Subgruppen

Analyse-Population	Todesfälle (%) bei BICALUTAMID MEDAC-Patienten	Todesfälle (%) bei Placebo-Patienten	Hazard ratio (95 % CI)
Watchful Waiting (Beobachtendes Abwarten)	164/335 (49,0)	183/322 (56,8)	0,81 (0,66 bis 1,01)
Strahlentherapie	49/161 (30,4)	61/144 (42,4)	0,65 (0,44 bis 0,95)
Radikale Prostatektomie	137/870 (15,7)	122/849 (14,4)	1,09 (0,85 bis 1,39)

Bei Patienten mit lokalisierter Erkrankung, die Bicalutamid medac alleine erhielten, konnte kein signifikanter Unterschied im progressionsfreien Überleben nachgewiesen werden. Bei diesen Patienten gab es einen Trend zu verminderter Überlebensdauer im Vergleich zu mit Placebo behandelten Patienten (HR=1,16; 95 % CI 0,99 bis 1,37). Vor diesem Hintergrund wird das Nutzen-Risiko-Profil für die Anwendung von Bicalutamid medac bei dieser Patientengruppe als unvorteilhaft erachtet.

Bicalutamid liegt als Racemat vor. Die antiandrogene Aktivität geht nahezu ausschließlich vom (R)-Enantiomer aus.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bicalutamid wird nach oraler Gabe gut resorbiert. Es gibt keine Hinweise auf einen klinisch relevanten Effekt der Nahrung auf die Bioverfügbarkeit.

Das (S)-Enantiomer wird in Relation zum (R)-Enantiomer schnell eliminiert. Letzteres hat eine Plasmaeliminationshalbwertszeit von ungefähr einer Woche.

Bei täglicher Gabe von Bicalutamid medac 150 mg kumuliert das (R)-Enantiomer wegen seiner langen Halbwertszeit im Plasma um etwa das Zehnfache.

Bei täglicher Gabe von Bicalutamid medac 150 mg wurden Steady-state-Plasmaspiegel des (R)-Enantiomers von etwa 22 µg/ml beobachtet. Im Steady-state liegen ca. 99 % der Substanz in Form des hauptsächlich wirksamen (R)-Enantiomers im Plasma vor.

Die pharmakokinetischen Eigenschaften des (R)-Enantiomers werden weder durch das Alter der Patienten noch durch Nierenfunktionsstörungen oder leichten bis mittelschweren Leberfunktionsstörungen beeinflusst. Es gibt Hinweise, dass bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung das (R)-Enantiomer langsamer eliminiert wird.

Bicalutamid wird stark an Proteine gebunden (Racemat 96 %, (R)-Enantiomer > 99 %) und extensiv verstoffwechselt (Oxidation und Glukuronidierung). Die Metaboliten werden zu annähernd gleichen Teilen über Niere und Galle ausgeschieden.

In einer klinischen Studie betrug bei einer Tagesdosis von 150 mg Bicalutamid medac die durchschnittliche Konzentration von R-Bicalutamid im Sperma des Mannes 4,9 µg/ml. Die Menge an Bicalutamid, die der weiblichen Partnerin beim Sexualverkehr potentiell übertragen werden kann, ist gering und entspricht ungefähr 0,3 µg/kg. Dies liegt unter dem Wert, der erforderlich ist, um bei Labortieren Effekte bei der Nachkommenschaft auszulösen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bicalutamid ist ein wirksames Antiandrogen und im Tierversuch ein Induktor mischfunktioneller Oxidasen. Veränderungen am Zielorgan, einschließlich einer Tumorinduktion (Leydig-Zellen, Schilddrüse, Leber) bei Tieren, werden auf diese Wirkung zurückgeführt. Eine Enzyminduktion wurde beim Menschen nicht beobachtet, und keiner dieser Befunde wird für die Behandlung von Patienten mit Prostatakarzinom als relevant erachtet. Eine Atrophie der Hodenkanälchen ist ein vorhersehbarer Klasseneffekt der Antiandrogene und wurde bei allen untersuchten Spezies beobachtet. Hodenatrophien waren 24 Wochen nach einer 12-monatigen Toxizitätsuntersuchung bei wiederholter Verabreichung an Ratten vollständig reversibel, wobei die Wiederherstellung der Funktion in Reproduktionsstudien 7 Wochen nach 11-wöchiger Behandlungsdauer offensichtlich war. Einen Zeitraum verminderter Fruchtbarkeit bzw. Unfruchtbarkeit beim Mann ist anzunehmen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Lactose-Monohydrat

Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Povidon K 29-32

Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.)

Überzug:

Hypromellose

Macrogol 300
Titandioxid

6.2 Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC / Aluminium-Blisterpackungen
Packungsgrößen:
30 Filmtabletten [N 1]
90 Filmtabletten [N 3]

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Fehlandtstr. 3
D-20354 Hamburg
Tel.: 04103 / 8006-0
Fax: 04103 / 8006-100

8. ZULASSUNGSNUMMER

70946.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

21.09.2007

10. STAND DER INFORMATION

April 2008

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Dieses Arzneimittel enthält einen Stoff, dessen Wirkung bei der Behandlung des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms in der Monotherapie in der medizinischen Wissenschaft noch nicht allgemein bekannt ist.